

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра факультетской терапии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

На тему: Особенности клинического течения и диагностики фибромиалгии

Выполнила студентка 608 группы

Алексеева Мария Денисовна

Научный руководитель:

к.м.н., доц. Шевелева М.А.

Рецензент Сердюков С.В.

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов.....	4
Введение.....	5
Актуальность исследования.....	5
Цели и задачи исследования.....	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. Эпидемиология фибромиалгии.....	7
1.2. Этиология и патогенез.....	8
1.2.1. Патогенез не связанный с центральной нервной системой.....	10
1.2.2. Роль патологии малых нервных волокон.....	12
1.3. Особенности клинических проявлений	14
1.4. Диагностика фибромиалгии.....	14
1.5. Дифференциальная диагностика	16
Коморбидные состояния.....	16
1.6.1. Фибромиалгия и ПОТС	17
1.6.2. Фибромиалгия и СРК.....	18
1.6.3. Фибромиалгия и дисплазия соединительной ткани.....	18
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	24
2.1. Общая характеристика больных	24
2.2. Формирование базы данных.....	24
2.2.1. Критерии включения и исключения.....	25
2.2.2. Критерии постановки диагноза.....	27
2.2.3. Ввод данных, редактирование и управление.....	27
2.3. Используемые в исследовании опросники.....	28
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
3.1. Характеристика группы.....	33
3.2. Результаты шкалы тревоги и депрессии	33

3.3. Результаты опросника ACR-2011.....	37
3.4. Результаты опросника COMPASS-31.....	38.
3.5. Результаты активной ортостатической пробы.....	52
Заключение.....	53
Выводы.....	54
Личный вклад.....	56
Приложение.....	57

Перечень условных обозначений и символов

ВНС-вегетативная нервная система

ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

МВС-мочевыделительная система

ПОТС- синдром постуральной тахикардии

ССС-сердечно-сосудистая система

ФМ-фибромиалгия

ЦНС-центральная нервная система

TNF- α -фактор некроза опухоли- α

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Синдром фибромиалгии характеризуется диффузной мышечной болью, болезненностью областей прикрепления сухожилий и соседних мягких тканей, а также часто сопровождающихся полиморфной симптоматикой, затрагивающей различные системы органов человека.

Дискуссионными являются вопросы его клинических проявлений, нозологической самостоятельности и выбора приоритетных методов лечения. Несмотря на высокую распространенность (2-7% популяции) и значительный уровень обращаемости за медицинской помощью (фибромиалгия выявляется у 10% больных в стационарах и у 25% пациентов ревматологов), диагностика этого заболевания осуществляется неудовлетворительно и остается одной из самых сложных проблем клинической практики

В последние годы в клинической практике проблеме ФМ уделяется особое внимание, что связано с необходимостью совершенствования диагностических подходов для выявления данной группы пациентов в терапевтической практике

Отсутствие специфических биомаркеров для диагностики фибромиалгии является хорошо известным недостатком, а исключение экспертизы болезненных точек из современных критериев делает диагностику фибромиалгии еще более субъективной.

Патология широко распространена среди лиц молодого трудоспособного возраста, что в дальнейшем может повлиять на социально-экономическую сферу.

Целью настоящей работы является выявление клинических особенностей фибромиалгии для улучшения диагностики и оценки коморбидного статуса.

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих **задач**:

1. Изучить основные жалобы у пациентов с фибромиалгией и частоту их встречаемости.
2. Оценить результаты объективных данных.
3. Оценить эмоциональный статус пациентов с фибромиалгией.
4. Изучить основные гемодинамические изменения и особенности функционирования сердечно-сосудистой системы, посредством проведения ортостатических проб

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Эпидемиология.

Фибромиалгия встречается примерно в 2-4% в общей популяции и до 15% в ревматологической практике. Фибромиалгия встречается во всех этнических группах и культурах. Она может наблюдаться в любом возрасте, однако наиболее часто в периоде от 25 до 45 лет, оцениваемый как наиболее трудоспособный. Чаще заболевание начинается на третьем десятилетии жизни, а диагностируется, как правило, через 6 – 10 лет после дебюта, когда пациенты отмечают потерю работоспособности и выраженные клинические признаки. Болеют фибромиалгией преимущественно женщины. Соотношение женщин и мужчин приблизительно колеблется в пределах 8-10: 1 [4, 11, 22].

Проведенные популяционные исследования выявили, что по профессиональной деятельности в группу риска входят офисные сотрудники (24%), работники здравоохранения (14%), работники сферы образования (13%), безработные (10%). По данным литературы, пациенты с СПФ связывают свое заболевание с длительной работой за компьютером и машинописью (37%), положением стоя в течение длительного времени (37%), положением сидя в течение длительного времени (27%), постоянными стрессами (21%), с выраженными физическими нагрузками (19%), с постоянно повторяющимися монотонными движениями (18%) [3, 5, 10, 22].

Другими факторами, способными провоцировать начало болезни, являются такие события, как острый и хронический стресс, высокая влажность, низкое барометрическое давление, хирургическое вмешательство, травмы шеи (40%) и поясничного отдела позвоночника (19-31%).

1.2. Этиология и патогенез.

Основная этиология фибромиалгии еще полностью не выяснена. Дисфункция центральной, вегетативной и периферической нервной системы, изменение нейротрансмиттеров, эндокринной и иммунной систем, внешние стрессоры и психологические аспекты были вовлечены в общий симптом широко распространенной боли при фибромиалгии. Продолжаются дискуссии об относительном вкладе центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) в патогенез фибромиалгии [5]. Нарушение обработки боли с центральной сенсibilизацией, определяемое по повышенной чувствительности к стимулам, было продемонстрировано при фибромиалгии. Повышенная центральная гипервозбудимость, включая прекращение восходящих путей, была связана с генерацией широко распространенной боли при фибромиалгии [6, 7]. Мета-анализ исследований на основе магнитно-резонансной томографии (МРТ) (морфометрия на основе вокселей, функциональная МРТ или фМРТ в состоянии покоя) при фибромиалгии показал регионально-специфические изменения объема серого вещества, снижение функциональной связности в нисходящей боли, модулирующей боль. система, и повышенная активность в матрице боли, связанная с центральной сенсibilизацией [8]. Кроме того, исследования с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) также показали снижение регионарного церебрального кровотока в хвостовой части и таламусе у пациентов с фибромиалгией по сравнению с подобранной здоровой контрольной группой [9-11]. Однако взаимосвязь патологии ЦНС и того, является ли она первичным дефектом при фибромиалгии, еще предстоит установить. Другие данные свидетельствуют о том, что аномалии нейротрансмиттеров при фибромиалгии являются центральными в развитии боли, включая повышенный уровень глутамата островка, аномальный ответ дофамина на боль, а также передачу и метаболизм серотонина, ведущие к нарушению регуляции обработки боли [7,

12-16]. Несмотря на эти данные, при фибромиалгии не существует единой объединяющей патологии ЦНС, которая определяла бы это широко распространенное состояние боли.

Патофизиология фибромиалгии предположительно представляет собой взаимодействие между гиперреактивностью центральной нервной системы, вегетативной дисфункцией и периферической болью. [5]

Общегеномные ассоциативные исследования изучали гены, потенциально вовлеченные в патогенез фибромиалгии, подчеркивая, что генетические факторы, возможно, ответственны за восприимчивость к заболеванию до 50%. Потенциальными генами, связанными с фибромиалгией, являются SLC64A4, TRPV2, MYT1L и NRXN3. [3]

Патогенез включает некоторые компоненты периферической, центральной и автономной нервной системы; механизмы определялись с помощью исследований функциональной визуализации (например, фМРТ) и биохимических исследований [5].

Центральная сенсбилизация -это обобщающий термин, который может описывать различные дисфункции ЦНС, включая восходящие и нисходящие нервные пути, все из которых приводят к усиленному ответу на механическую стимуляцию, опосредованному усилением передачи сигналов ЦНС [9]. Нисходящие пути, ослаблены или отсутствуют у пациентов с фибромиалгией. Это приводит к характерной болезненности, проявляющейся в виде аллодинии и гипералгезии, на что указывает снижение порога болевого давления [9].

Существует предположение о возможной аутоиммунной природе заболевания, подтверждаемое развитием нейропатии малых волокон у пациентов с синдромом Шегрена и целиакией, выявлением аутоиммунных антител в некоторых случаях «идиопатической» нейропатии и развитием заболевания у детей и подростков, лишенных иных (метаболических и токсических) факторов риска. Предпринимаются первые успешные попытки терапии нейропатии малых волокон с использованием иммуноглобулинов и глюкокортикостероидов, требующие дальнейших исследований [9,10].

Стоит отметить, что поражение малых волокон требует специфических методов диагностики и не выявляется при проведении электронейромиографии, в связи с чем подобные нейропатические жалобы пациентов могут быть расценены как проявление аггравации или психосоматических расстройств и оставлены без внимания лечащим врачом.

1.2.1. Механизмы, не связанные с ЦНС

Текущие исследования и данные указывают на дисфункциональные нарушения периферической нервной системы, присутствующие при фибромиалгии и других синдромах хронической боли. Отмечается активация нейроэндокринных процессов, происходит увеличения сосудистой проницаемости и расширение сосудов. Активируются медиаторы врожденного иммунитета, включая тучные клетки и дендритные клетки, а также компоненты клеточного иммунитета - Т-лимфоциты. Высвобождаются нейропептиды, и нейротрофический фактор мозга (BDNF), брадикинин, гистамин, серотонин цитокины и интерлейкины.

У пациентов с фибромиалгией наблюдаются периферические отеки, дерматографизм, кожная дизестезия и даже феномен Рейно. Триггеры, активирующие эти аномальные механизмы, включают травмы, а также психологические факторы, такие как эмоциональный стресс. Следовательно, в развитие фибромиалгии основную роль играют центральные механизмы, некоторый вклад вносят периферические нарушения, посредством которых центральная сенсбилизация представляет собой комбинацию усиленного облегчения восприятия боли и уменьшения подавления боли.

Генетические факторы

Несомненно, в развитии фибромиалгии есть наследственный, семейный компонент. Было показано, что родственники первой степени родства имеют

восьмикратный риск развития фибромиалгии по сравнению с населением в целом. По данным исследования Arnold et al., Соотношение риска развития фибромиалгии у братьев и сестер составляет 13,6. [10]. В целом, у всех членов семьи наблюдается повышенный риск развития других синдромов, связанных с центральной чувствительностью[14]. Двойные исследования Като и др. показывают, что половина риска связана с генетическими факторами, а половина риска связана с факторами окружающей среды [14].

Депрессия и фибромиалгия.

Имеются также данные о полиморфизме гена дофаминового рецептора D-3 и адренергического рецептора, связанного с фибромиалгией [14]. Присутствие последнего предполагает роль симпатической нервной системы в развитии заболевания и тот факт, что многие пациенты проявляют симпатическую гиперактивность [12].

Стресс

Еще одной новой концепцией является роль оксидативного стресса, повышенное содержание активных форм кислорода в митохондриях [14]. Лечение препаратами, содержащими CoQ10 показало некоторый успех в лечении клинических симптомов [5].

Нарушение сна

В настоящее время считается, что боль и нарушенный сон существуют во взаимосвязи, в котором одно может вызывать другое; степень нарушения сна коррелирует с тяжестью боли и наоборот. Недостаток сна усиливает болевую чувствительность [14].

Факторы питания

Витамин D оказывает значительное влияние на кости, нервную ткань, а также рост и дифференциацию мышц. Существует связь между дисфункцией паращитовидных желез и фибромиалгией из-за двух существенных факторов, присутствующих в обеих патологиях: симпатической гиперактивности и активности прогестерона. Последнее может помочь объяснить, почему женщины более склонны к фибромиалгии.

Тиамин (витамин B1) был связан с хронической болью и фибромиалгией.

Витамин B12 и фолиевая кислота являются фундаментальными внутриклеточными кофакторами ферментов, ответственных за обеспечение метильных групп. Пациенты, получающие инъекции B12 и пероральные добавки фолиевой кислоты, отмечалось улучшение симптомов [10].

1.2.2. Роль патологии малых нервных волокон

Хотя золотого стандарта диагностики не существует, невропатия мелких волокон (НМВ) в настоящее время определяется как боль и / или пара- / или дизестезия, сопровождающиеся обнаружением нарушения мелких волокон по крайней мере в двух из следующих трех тестов:

- неврологическое обследование
- количественное сенсорное тестирование
- кожная пункционная биопсия и исключение невропатии соответствующих волокон

Это приводит к избирательному повреждению немиелинизированных волокон C и тонких миелинизированных волокон Ad, которые передают ощущение боли, тепла и холода. Следовательно, патология мелких волокон остается биологически правдоподобным объяснением, которое, по крайней мере, может способствовать развитию комплекса симптомов фибромиалгии. Действительно, примерно у 20-35% пациентов с нейропатией наблюдается значительное совпадение сенсорных симптомов, что позволяет предположить

периферическое невропатическое происхождение у подгруппы людей с фибромиалгией [18]. Фибромиалгия имеет признаки невропатической боли, которая часто зависит от раздражителя при гипералгезии, а также проявляется аллодинией, часто в форме ощущения жжения или покалывания; часто описываются болевые приступы [18-21]. Сниженные пороги обнаружения вредных раздражителей, таких как жара и холод, были продемонстрированы при количественном сенсорном тестировании [22, 23]. Фенотипическое сходство с другими периферическими невропатическими болевыми расстройствами позволяет предположить, что основной механизм этих симптомов может быть связан с происхождением мелких нервных волокон [24], особенно в подгруппе людей. Недавно было продемонстрировано снижение плотности внутриэпидермальных нервных волокон после устойчивого увеличения инсультного глутамата в экспериментальной модели фибромиалгии, что указывает на лежащий в основе патогномичный нейропластический процесс [25]. Несколько исследований, проведенных в последние годы, продемонстрировали значительную патологию мелких волокон у лиц с фибромиалгией [26-33] со снижением. Другие исследования также продемонстрировали с использованием конфокальной микроскопии роговицы [31, 32]. Однако ПМВ необходимо отличать от патологии мелких волокон при фибромиалгии, поскольку лежащие в основе механизмы еще предстоит выяснить, а клинический фенотип фибромиалгии отличается от других аутоиммунных патологий. Фактическая фоновая распространенность чистого значительно ниже [35], чем при фибромиалгии [26, 28-33]. Ни в одном из этих состояний нет первичного патологического процесса в ЦНС. Преобладание данных, касающихся ПМВ поддерживает идею о том, что помимо центральной сенсibilизации, структурные аномалии С-волокон и измененная эфферентная функция С-волокон могут играть роль в фибромиалгии [35]. Помимо снижения плотности волокон, в исследовании 32 пациентов с фибромиалгией были обнаружены структурные (уменьшение

диаметра аксонов мелких нервных волокон) и функциональные (количественное сенсорное тестирование) отклонения в мелких волокнах [33].

1.3. Особенности клинических проявлений фибромиалгии

Генерализованная боль и ее анатомическое расположение является определяющим признаком заболевания. Боль характеризуется повышенной чувствительностью к давлению и легким прикосновениям, аллодиния (воспринимаемая боль по отношению к безобидным раздражителям) и гипералгезия (непропорциональная боль болезненным раздражителям). Утомляемость, достигающая 70% у некоторых пациентов, является неспецифическим симптомом. Коморбидная депрессия очень распространена среди пациентов с фибромиалгией, при этом распространенность в течение жизни составляет 62–86% [7]. Серьезные нарушения сна очень распространены, наблюдаются у 90% пациентов, и их степень коррелирует с выраженностью боли. Таким образом, фибромиалгия не является отдельным симптомом, а существует в континууме с множеством типов симптомов.

1.4. Диагностика

В 1990 году Американский колледж ревматологии (ACR) опубликовал первый набор критериев классификации синдрома фибромиалгии [5]. Положительный диагноз требует наличия на теле как минимум 11 или 18 заранее определенных болезненных точек, а также широко распространенной боли.

Исследование болезненных точек

У пациентов с фибромиалгией при физикальном обследовании обнаруживается лишь повышенная чувствительность или болезненность в определенных точках тела. В большинстве клинических исследованиях для диагностики фибромиалгии используются критерии АСР от 1990 года.

Изучение болезненных точек требует опыта. Врач должен знать, где именно пальпировать и с какой силой. Согласно критериям АКР определено 9 пар болезненных точек (Рис.1).

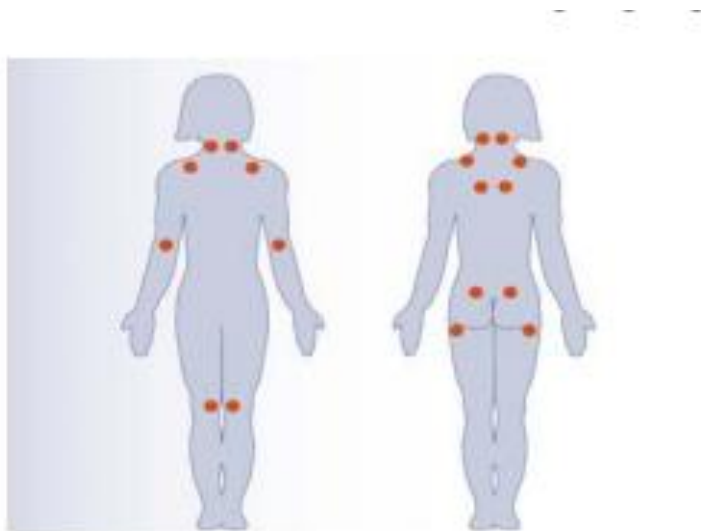


Рис.1 Болезненные точки при фибромиалгии [1]

При выполнении пальпации 18 болезненных точек рекомендуется оказывать равномерное давление на парные точки и с тем же усилием пальпировать другие участки тела для сравнения чувствительности. У больных с фибромиалгией, обычно, в болезненных точках наблюдается повышенная чувствительность, по сравнению с другими участками тела. Кроме того, необходимо провести обследование суставов, исключить наличие синовита, и определить чувствительность надсуставных областей.[1]

Дальнейшие исследования должны быть посвящены укреплению этих предварительных результатов в более крупных многоцентровых когортах, чтобы определить надежные направления для исследований биомаркеров, которые можно было бы применить в клинической практике.[5]

1.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика фибромиалгии затрагивает широкий спектр заболеваний. Скелетно-мышечная боль или усталость, связанные с другими расстройствами, могут имитировать фибромиалгию и наоборот. Кроме того, существует много подобных расстройств, которые не исключают фибромиалгию и могут одновременно накладываться друг на друга. К широким категориям относятся следующие:

- Воспалительные и аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, синдром Шегрена, ревматическую полимиалгию и спондилоартриты
- Эндокринопатии, включая гипотиреоз и гиперпаратиреоз
- Неврологические расстройства, включая периферические невропатии, синдромы защемления нерва, рассеянный склероз и миастению.
- Миофасциальный болевой синдром, дисфункция ВНС.

1.6. Коморбидные для ФМ состояния

У больных ФМ в несколько раз чаще, чем в популяции, встречаются следующие патологии:

1. Головная боль напряжения, мигрень
2. Панические атаки, синкопальные состояния
3. Кардиалгии, абдоминалгии, артралгии
4. Дисплазия соединительной ткани
5. Синдром раздраженного кишечника
6. Туннельные невропатии
7. Депрессивный синдром
8. Астенический синдром

Таким образом, диагноз можно заподозрить с помощью тщательного и подробного анамнеза и физического осмотра. Болевой порог снижен не только со стороны ноцицептивных рецепторов, но также и к тепловым, холодным, электрическим и слуховым раздражителям [1].

1.6.1. Связь между фибромиалгией и ПОТС

Хотя синдром фибромиалгии определяется хронической широко распространенной болью и болезненностью, пациенты с этим хроническим заболеванием часто сообщают о дополнительных симптомах, включая утомляемость и головокружение [44].

Хотя нарушения сна могут играть важную роль в развитии хронической усталости при ФМ, необходимо учитывать другие механизмы, в том числе дисфункцию вегетативной нервной системы [45]. Многие важные биологические функции, такие как частота сердечных сокращений, артериальное давление, дыхание и функция кишечника, строго регулируются ВНС. Тем не менее, дисфункция ВНС является обычным явлением при ФМ и часто становится очевидной после смены положения лежа на спине на вертикальное. Хотя такие изменения положения иногда приводят к обморокам, они чаще связаны с учащенным сердцебиением и головокружением.

Тест с наклоном головы вверх можно использовать для оценки вегетативной дисфункции и часто помогает при рассмотрении жалоб на ФМ, включая усталость, головокружение и сердцебиение. Одним из наиболее частых явлений, с которыми сталкиваются пациенты с ФМ во время тестирования на наклонном столе, является синдром постуральной ортостатической тахикардии, который определяется как увеличение частоты сердечных сокращений более чем на 30 ударов в минуту после более чем 3 минут пребывания в вертикальном положении.

1.6.2. Связь между фибромиалгией и синдромом раздраженного кишечника

Несколько групп изучали распространенность фибромиалгии при СРК и наоборот. В 1991 году Veale et al. [17] отметили, что 30% обращений к ревматологам и гастроэнтерологам приходились на фибромиалгию и СРК соответственно, и эта цифра не изменилась. В 1996 г., Sivri et al. [18] сообщили, что СРК присутствует у 41,8% пациентов с ФМ по сравнению с 16% в контрольной группе. Напротив, Lubrano et al. [19] наблюдали 130 пациентов с СРК и отметили, что 20% также имели ФМ. Наличие ФМ не коррелировало с тяжестью СРК [20, 21]. Треть из 75 пациентов с СРК соответствовала критериям ФМ по сравнению с 4% контрольных субъектов и, в отличие от исследования [19], эти люди имели самые высокие показатели индекса тяжести функционального заболевания кишечника. Они также отметили, что 32% из 100 пациентов с ФМ соответствовали критериям СРК. У людей с обоими состояниями было больше нарушений сна, больше посещений врача, ухудшение самочувствия, боли, снижение чувства собранности, психологический стресс, плохие навыки саморегуляции и беспокойство. Эти психосоциальные особенности были продвинуты еще на один шаг, когда сообщили о наличии в анамнезе у 92%, 82% и 27% пациентов с ГЭРБ, СРК и некардиальной боли в груди соответственно.

1.6.3. Фибромиалгия и дисплазия соединительной ткани.

Уменьшение количества и «качества» коллагена по типу гликирования в областях «болезненных точек» при фибромиалгии и редукция плотности эндоневрия [31] способствовали более выраженной болевой чувствительности. Не исключено, что это связано с выявленными в коже пациентов с фибромиалгией интерлейкинами-1,6 и TNF- α , стимулирующими описанные коллагеновые метаморфозы. Гистологическое и

ультраструктурное исследование плотных очагов мягких тканей показало, что при фибромиалгии они состоят из грубой волокнистой соединительной ткани, часто гиалинизированной, с периферической васкуляризацией этих очагов. Несмотря на отсутствие признаков воспаления, тщательная электронная микроскопия выявляет дегенеративные изменения волокон коллагена, уменьшение и деграцию фибробластов. Пациенты с этим заболеванием имели также значительно меньшее, по сравнению с нормой, количество внутримышечного коллагена и сниженный порог мышечной чувствительности [30]. Возможно, это связано с повышением продуктов деградции коллагена III типа в сыворотке крови этих больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fibromyalgia: a clinical review. Clauw DJ. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266.
2. Ciampi de Andrade D, Maschietto M, Galhardoni R, Gouveia G, Chile T, Victorino Krepischi AC, Dale CS, Brunoni AR, Parravano DC, Cueva Moscoso AS, Raicher I, Kaziyama HHS, Teixeira MJ, Brentani HP, 2017.
3. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, Russell IJ., 2015
4. Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports*, 20(4)
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62: 600–10. The most recent update on changes to the diagnostic and classification criteria for fibromyalgia, as published by the American College of Rheumatology.
6. Raman G, Mudedla S, Wang C. How effective is Tai Chi mind- body therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2014;20:A66–6.
7. Li Y-h, Wang F-y, Feng C-q, Yang X-f, Sun Y-h. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9, e89304
8. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with ‘unexplained’ chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1671–83
9. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. Steven Chinn¹ & William Caldwell¹ & Karina Gritsenko Springer Science+Business Media New York 2016
10. Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:48
11. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50: 944–52
12. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Chronic wide-spread pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1649–54.
13. Vargas-Alarcón G, Frago JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martinez A, Lao-Villadóniga JI, et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms

- with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2169–73.
14. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:216.
 15. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2014;19:148–53.
 16. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1347–68. An updated review of current evidence for and against pharmacological treatment options for fibromyalgia
 17. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of Amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology.* 2011;50:532–43.
 18. Arnold LM, Clauw D, Wang F, et al. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Rheumatol.* 2010;37:2578–86.
 19. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults.
 20. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo- controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112: 191–7.
 21. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, et al. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110:604–10.
 22. Russel IJ, Holman AJ, Swick TJ, et al. S Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2011;152:1007–17.
 23. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008;136:419–31. A promising, long-term placebo-controlled trial demonstrating how pregabalin improves multiple dimensions of fibromyalgia, including pain, sleep, fatigue, and quality of life.
 24. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12), CD010884. doi:10.1002/14651858.

25. Raman G, Mudedla S, Wang C. How effective is Tai Chi mind- body therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2014;20:A66–6.
26. INSERM U 987, Hôpital Ambroise ParO, Boulogne-Billancourt, F-92100, France 2Hôpital Hôtel Dieu, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, F-75001, France 3Paris Descartes University, F-75005 Paris, France 4Service de Biostatistiques, Hôpital Necker, F-75005 Paris, France
27. Ekinçi, B.; Uzkeser, H.; Sevimli, H.; Macit, P.M.; Haliloglu, S.; Carlioglu, A. Fibromyalgia in patients with thyroid autoimmunity: Prevalence and relationship with disease activity. *Clin. Rheumatol.* 2017, 36, 1617–1621.
28. Applbaum, E.; Lichtbroun, A. Novel Sjögren’s autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun. Rev.* 2019, 18, 199–202
29. Bäckryd, E.; Tanum, L.; Lind, A.-L.; Larsson, A.; Gordh, T. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *J. Pain Res.* 2017, 10, 515–525.
30. Clark, A.K.; Yip, P.K.; Grist, J.; Gentry, C.; Staniland, A.A.; Marchand, F.; Dehvari, M.; Wotherspoon, G.; Winter, J.; Ullah, J.; et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 10655–10660
31. Flight, M.H. CatS relief. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007, 6, 604
32. Clark, A.K.; Yip, P.K.; Malcangio, M. The liberation of fractalkine in the dorsal horn requires microglial cathepsin S. *J. Neurosci.* 2009, 29, 6945–6954.
33. Allan, E.R.O.; Yates, R.M. Redundancy between Cysteine Cathepsins in Murine Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0128945.
34. Clark, A.K.; Grist, J.; Al-Kashi, A.; Perretti, M.; Malcangio, M.; Al-Kashi, A. Spinal cathepsin S and fractalkine contribute to chronic pain in the collagen-induced arthritis model. *Arthritis Rheum.* 2012, 64, 2038–2047.
35. Nieto, F.R.; Clark, A.K.; Grist, J.; Hathway, G.J.; Chapman, V.; Malcangio, M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J. Neuroinflamm.* 2016, 13, 96.
36. Suzuki, F.; Nanki, T.; Imai, T.; Kikuchi, H.; Hirohata, S.; Kohsaka, H.; Miyasaka, N. Inhibition of CX3CL1 (fractalkine) improves experimental autoimmune myositis in SJL/J mice. *J. Immunol.* 2005, 175, 6987–6996.
37. Beighton P, Grahame R, Bird H (2012) Introduction to hypermobility. In: *Hypermobility of joints.* Springer, p 1

38. Parapia LA, Jackson C (2008) Ehlers-Danlos syndrome – a historical review. *Br J Haematol.* 141(1):32–35
39. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ (1999) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 77(1):31–37
40. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al (2017) The 2017 International Classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 175(1): 8–26
41. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A (2003) The Ehlers-Danlos syndrome. In: *Connective tissue and its heritable disorders.* Wiley-Blackwell, pp 431–523
42. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H et al (2017) Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome type III and Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 175(1):48–69
43. De Paepe A, Malfait F (2012) The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 82(1):1–11
44. Castori M, Camerota F, Celletti C, Grammatico P, Padua L (2010) Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet A.* 152A(9):2406–2408
45. Brady PA, Low PA, Shen WK (2005). Inappropriate sinus tachycardia, postural orthostatic tachycardia syndrome, and overlapping syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol* 28: 1112–1121.
46. Cappato R, Castelvechio S, Ricci C et al. (2012). Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 60: 1323–1329.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фибромиалгия встречается примерно в 2-4% в общей популяции и до 15% в ревматологической практике. Может наблюдаться в любом возрасте, однако наиболее часто в периоде от 25 до 45 лет.

Отбор пациентов проводился методом выборки по результатам опросников из различных городов России. Опрос пациентов проводился по валидированной шкале COMPASS-31. Диагноз «фибромиалгия» ставился на основании результатов шкал ACR2011 и FiRST квалифицированным неврологом.

2.1. Общая характеристика больных

В 2020-2021 году было проведено *проспективное* исследование. В исследование методом анкетирования включены **33 пациента (группа 1)** (в возрасте 18 лет и старше) с диагнозом фибромиалгия. Из них 39,39 % составили мужчины (средний возраст 30,5 лет) (n=13) и 60,61% - женщины (средний возраст 34,15 лет (24.5;45.5)) (n=20).

2.2. Формирование базы данных

Исследование проводилось на основании клинико-anamnestических данных по следующему плану: жалобы, опросники, ортостатические пробы с измерением артериального давления и частоты сердечных сокращений (тем пациентам, которые смогли лично принять участие в исследовании, что было затруднительно в связи с эпидемиологической ситуацией).

С участниками исследования устанавливалась связь посредством электронной почты. Осуществлялось ознакомление респондентов с информацией о

проводимом исследовании. В отношении лиц, выразивших желание принять участие в исследовании оформлялись бланки Информированного согласия.

1. После подписания Информированного согласия участнику исследования на электронную почту отправлялись опросники.
2. Для части пациентов, которые имели возможность очного посещения проводилась консультация врачом-неврологом. В ходе консультации осуществлялся сбор анамнеза (метод интервью) по классической схеме: анамнез жизни, анамнез болезни, семейно-генетический анамнез, заполнение опросников, обозначенных в материалах и методах. Члены исследовательского коллектива получают доступ к персональным данным участников исследования только после добровольного согласия этих лиц на участие в исследовании и передачу данных.

2.2.1. Критерии включения и исключения

Критерии включения для всех пациентов, принимающих участие в исследовании:

Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 65 лет (включительно);

Согласие на участие и подписание информационного согласия пациента на участие в исследовании.

Дополнительно для группы 1:

Соответствие диагностическим критериям синдрома фибромиалгии (ACR 2010/2011).

Дополнительно для группы 2:

Отсутствие жалоб на хроническую усталость, распространенную боль и симптомов ортостатической неустойчивости;

Отсутствие аутоиммунных заболеваний в анамнезе.

Выборка пациентов с фибромиалгическим производилась на основании соответствия диагностическим критериям ACR 2010/2011 по результатам заполнения опросника симптомов фибромиалгии для клинических исследований. Постановка диагноза фибромиалгия осуществлялась квалифицированным врачом-неврологом по месту жительства пациента.

Был произведен сбор анамнеза, проведение физикального обследования и оценка результатов анализов, представленных участником исследования, с целью исключения заболеваний, входящих в критерии исключения для группы пациентов с фибромиалгией.

Критерии отказа потенциальным участникам исследования в участии:

- Наличие психотической симптоматики, деменции или иных состояний, препятствующих осмотру и сбору анамнеза;
- Положительный результат обследования на наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов и прохождение лечения по поводу данных заболеваний;
- Наличие в анамнезе опухолевых заболеваний и их лечения с помощью химиотерапевтических методов;
- Наличие сахарного диабета или нарушение толерантности к глюкозе;
- Наличие хронической почечной недостаточности;
- Наличие верифицированного гипер- и гипотиреоза;
- Наличие дефицита витаминов B6 и B12 или передозировка данных витаминов;
- Прием таких лекарственных средств, как метронидазол, нитрофурантоин, линезолид, флекаинид, статины, иммунодепрессанты;
- Злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами;

2.2.2. Критерии постановки диагноза

Постановка диагноза «фибромиалгия» осуществляется квалифицированным неврологом на основании шкал ACR-2011 и FiRST при отсутствии данных, свидетельствующих о наличии другого заболевания, служащего альтернативным вариантом в развитии данной симптоматики.

2.2.3. Ввод данных, редактирование и управление данными.

Ввод данных и оперативное устранение замеченных опечаток осуществляли исследователи-участники проекта, причем все личные идентификационные данные заменялись шифрами, а база шифров хранилась у координаторов исследований.

Управление информацией и компьютерное приложение анализа данных.

Данные анализировались с помощью непараметрических и параметрических методов вариационной статистики с применением общедоступных пакетов статистических программ. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,01$. Сравнение совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ): U-критерий Манна-Уитни. А также коэффициент Стьюдента (для определения корреляции).

2.3. Используемые опросники

Опросник для быстрого скрининга фибромиалгии (FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool))

Руководствуясь клиническим опытом и анализом литературных данных, консультативным комитетом исследования был составлен перечень характеристик ФМ, включающих боль, влияние состояния здоровья на качество жизни, сна, физические возможности, физикальные, эмоциональные и когнитивные симптомы. Объем опросника FiRST специально минимизирован, а способ оценки упрощен. Ответить на все вопросы можно примерно за 3 мин. За ответ «да» по каждому пункту присваивается 1 балл, за «нет» – 0. Общий счет определяется как сумма баллов за все 6 пунктов. При наличии ≥ 5 баллов предполагается диагноз фибромиалгия (Рисунок 2).

Предлагаемый инструмент скрининга прост в использовании и облегчает выявление ФМ. Проведенное исследование ограничено сравнением случаев ФМ с вполне определенными ревматологическими заболеваниями. Впредь еще предстоит подтвердить валидность опросника FiRST для дифференцировки ФМ от неревматических хронических синдромов, сложных в смысле гетерогенности боли как по характеру, так и по локализации (например, при рассеянном склерозе). Следует иметь в виду, что выявление определенных характеристик ФМ на этапе постановки диагноза не может подменить полное клиническое исследование, необходимое для дифференциального диагноза.

	Да	Нет
У меня боль по всему телу		
Боли сочетаются с постоянным ощущением изнеможения		
Боль похожа на жжение, удары током или судороги		
Боль сочетается с другими необычными ощущениями по всему телу типа мурашек, покалывания или онемения		
Боль сочетается с другими нарушениями (проблемы с пищеварением, мочеиспусканием, головные боли, непреодолимое желание двигать ногами, особенно при отходе ко сну)		
Боль сильно влияет на мою жизнь, особенно на сон и способность сконцентрироваться, я какой-то заторможенный		

Рисунок 2. Опросник FiRST.

С учетом дефицита надежных диагностических критериев ФМ опросник FiRST представляет собой удобный инструмент для скрининга этого заболевания врачами разных дисциплин. Использование этого опросника существенно облегчает работу врачей по постановке диагноза ФМ уже на этапе первичного обращения. Это очень важно, так как статистика указывает, что пациенты, страдающие ФМ в течение многих месяцев, а иногда и лет, наблюдаются с разными (неверными) диагнозами, и, как правило, не получают адекватного лечения.

Опросник ACR-2011

Критерии ACR:

I. Наличие генерализованной симметричной боли (т.е. распространяющейся на правую и левую, верхнюю и нижнюю половины туловища, либо аксиальной), длящейся не менее чем 3 последних месяца.

II. Болезненность при пальпации не менее 11 из 18 (9 пар) специфических чувствительных точек.

Критерии АСР являются чувствительными (88,4 %) и специфичными (81,1 %)

Методика проведения пальпации точек.

Давление, производимое в этих точках, должно составлять 4 кг/см — давление, при котором белеют ногтевые ложа исследователя. При выполнении пальпации 18 болезненных точек рекомендуется оказывать равномерное давление на парные точки и с тем же усилием пальпировать другие участки тела для сравнения чувствительности. У больных с фибромиалгией в болезненных точках наблюдается повышенная чувствительность по сравнению с другими участками тела. Болезненные точки отражают участки повышенной чувствительности к болевым стимулам.

Наличие положительной реакции более чем в 11 из 18 болезненных точек определено диагностическим критерием на основании анализа статистических данных больших популяций больных.

Пациентам, набравшим: ≥ 7 баллов по 1 вопросу и ≥ 5 баллов в сумме по 2-3 вопросу или 4–6 баллов по 1 вопросу и ≥ 9 баллов в сумме по 2-3 вопросу, при условии сохранения симптомов с похожей интенсивностью ≥ 3 мес и отсутствии какого-либо заболевания, которое может служить альтернативной причиной симптомов, ставится диагноз «фибромиалгия» (см. приложение 1.).

Опросник COMPASS-31

Тестирование по опроснику, разработанному для оценки симптомов, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и факторов риска развития аутоиммунной патологии, включающему шкалу оценки вегетативных симптомов The Autonomic Symptom Profile and the Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31).

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Скрининговая оценка сопутствующей тревоги и депрессии проводилась при помощи Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS). Данная шкала была разработана для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Она удобна в использовании как профильных специалистов-психиатров, так и врачей других специальностей, не вызывает затруднений у пациента и не требует продолжительного времени на заполнение и интерпретацию результатов (см. Приложение 2).

Активная ортостатическая проба

Пациентам с фибромиалгией и здоровым добровольцам была проведена активная ортостатическая проба.

Проведение активной ортостатической пробы:

10 минут пациент лежит спине, затем подсчитывается пульс в положении лежа за 1 минуту и проводится измерение артериального давления, далее пациент встает и стоит в течение 10 минут без поддержки или опоры. При этом проводится подсчет пульса (сразу же после вставания и затем каждую минуту) и измерение артериального давления (каждую минуту).

Критерии постановки ПОТС

Диагностика ПОТС основана на определении ЧСС и АД в положении сидя, лежа и стоя, результат считается положительным, если произошел прирост числа сердечных сокращений >30 на протяжении 10 мин с момента перевода тела в положение стоя.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС) представляет собой клиническую форму дисавтономии, которая отмечается у 0,2-1% населения в развитых странах [4]. Этот синдром наблюдается как правило у женщин молодого возраста, выражаясь в головокружении, сердцебиении,

дрожи, общей слабости, расплывчатости зрения, чувстве утомлённости и избыточном приросте частоты сердечных сокращений при переходе человека в вертикальное положение. Синдром ПОТ часто ассоциирован с перенесенным инфекционным заболеванием, и иммуноопосредованные процессы рассматриваются среди вероятных механизмов его развития [34].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Характеристика группы

В 2020-2021 году было проведено *проспективное* исследование. В исследование методом анкетирования включены **33 пациента (группа 1)** (в возрасте 18 лет и старше) с диагнозом фибромиалгия. Из них 39,39 % составили мужчины (средний возраст 30,5 лет) (n=13) и 60,61% - женщины (средний возраст 34,15 лет (24.5;45.5)) (n=20).

Контрольную группу (**группа 2**) составили **40 здоровых добровольцев**, среди них 9 мужчин (22,5%) и тридцать одна женщина (77,5%). Средний возраст составил 23 года (26.1;50.5). Группы сопоставимы по полу и возрасту.

3.2. Результаты госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS

Было проведено исследование эмоционального статуса больных с фибромиалгией, а также зависимости его от количества болезненных точек по шкале ACR-2011.

Таблица 1. Результаты опросника HADS пациентов с фибромиалгией.

Депрессия(баллы)	Тревога(баллы)	Количество болезненных точек (по шкале ACR-2011)
8	11	14
7	7	8
10	17	14
8	13	13

14	18	15
9	8	19
13	12	2
10	15	12
1	3	18
9	14	19
16	13	14
8	10	11
12	19	13

Субклинически выраженная депрессия встречалась у 7 (54,55%)

Клинически выраженная депрессия встречалась у 4 (27,3%)

Отсутствие депрессивного синдрома было выявлено у 2 (18,18%)

Клинически выраженная тревога встречалась у 8 (72,73%)

Субклинически выраженная тревога у 2(9,0)

Симптоматика, соответствующая тревожному расстройству отсутствовала у 2, что составило 18,18%.

Корреляция депрессии

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0.008. Связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – слабая. Число степеней свободы (f) составляет 11. Критическое значение критерия Спирмена при данном числе степеней свободы составляет 0.56. Зависимость признаков статистически не значима ($p > 0,05$).

Корреляция тревоги

Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0.047. Связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – слабая. Число степеней свободы (f) составляет 11. Критическое значение критерия Спирмена при данном числе степеней свободы составляет 0.56. Зависимость признаков статистически не значима ($p > 0,05$).

Таким образом, взаимосвязь выраженности тревоги и депрессии с количеством болевых точек выявлена не была.

Таблица 2. Результаты шкалы HADS у здоровых

Депрессия	Тревога
14	13
13	15
12	6
13	10
12	12
15	12
9	12
2	11
9	9

Диаграмма 1. Данные по депрессивному статусу.



Диаграмма 2. Данные по тревожному статусу.

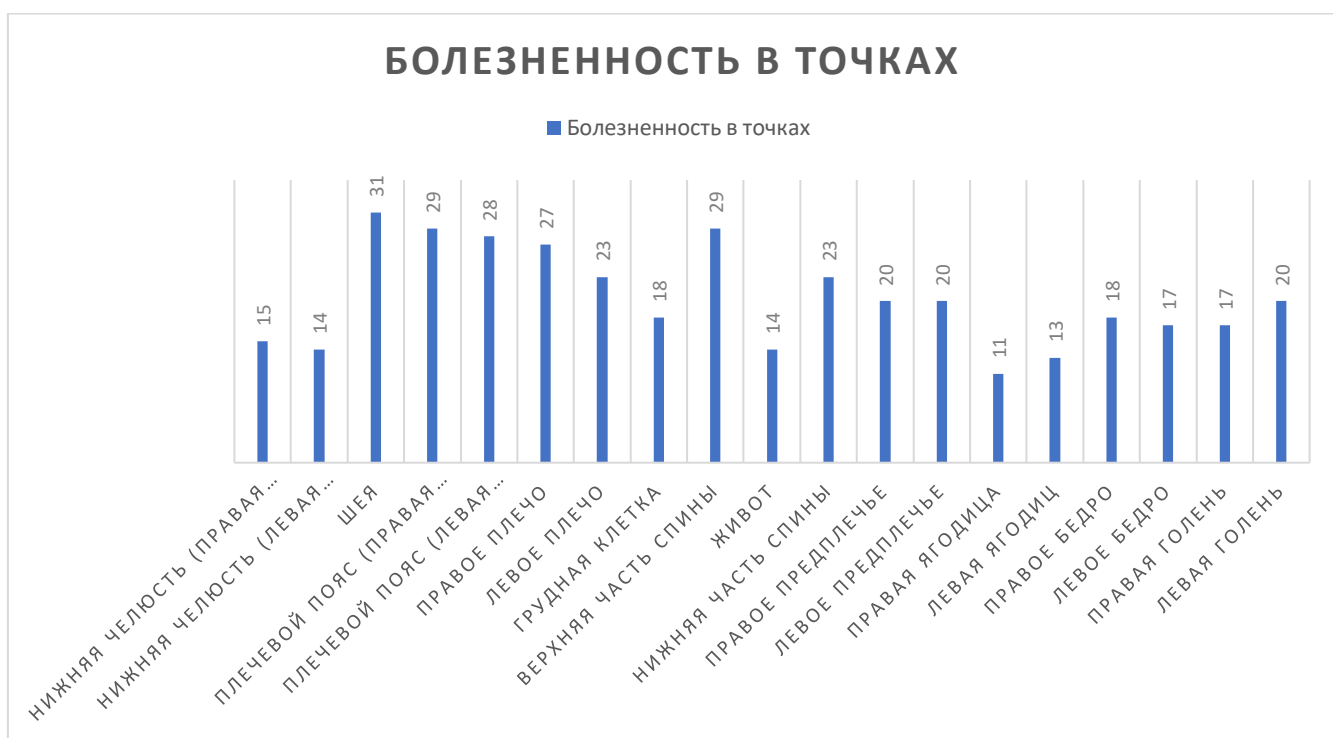


Исходя из полученных данных можно предположить, что эмоциональный фон пациентов лишь в незначительной степени зависит от количества болезненных точек. Вполне возможно, что нарушения, затрагивающие эмоционально-мнестические функции, не являются экзогенным процессом, связанным с болевым синдромом, а развиваются независимым образом под влиянием тех же патогенетических механизмов, а именно- нейровоспаления. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Стоит отметить, что 18,18 % больных фибромиалгией не предъявляют жалоб, свидетельствующих о наличии у них тревоги или депрессии, а значит данную группу пациентов и их жалобы нельзя однозначно определить как психосоматические.

3.3. Результаты опросника ACR2011

Диаграмма 3. Количество болезненных точек.



Пациенты в исследуемой группе, в среднем, указывали 12 болевых точек, при этом 24 (72,73%) пациента отметили наличие сильной усталости, 6(18,18%)– умеренной, и 3 (9,09%)– слабо выраженной.

Пациенты также отмечали наличие когнитивных нарушений, при этом, выраженное снижение когнитивных функций отметили 24 (72,73%) пациента, умеренное – 6 (18,18%) больных, легкое – 3 (9,09%)

Отсутствие отдыха после сна: постоянно- у 17 (51,52%), беспокоит часто- 12 (36,36%), беспокоит периодически- 4(16,16%). Наличие постоянной головной боли отметили 30 (90,91%) пациентов.

3.4. Клинические жалобы по COMPASS-31

Общие жалобы

Таблица 3. Результаты опросника COMPASS-31 по общим симптомам

Показатель	Пациенты с ФМ (n, %)		Здоровый контроль (n,%)		P
Общее недомогание, похожее на первые симптомы простуды/гриппа, возникающее без связи с инфекционными заболеваниями	13(39,39%)	9(27,27%)	1(2,6%)	1(2,6%)	p<0,001
Усталость/снижение работоспособности/общая слабость, более выраженные чем до болезни или возникающие при меньшем уровне нагрузки	5(15,15%)	27(81,82%)	2(5,1%)	8(20,5%)	p<0,001
ночная потливость	6(18,18%)	4(12,12%)	2 (5,1%)	2 (5,1%)	p=0.047
ощущение нехватки воздуха	14(40,63%)	3 (9,38%	4(10,3%)	1 (2,6%)	p=0.003
боль в мышцах (не связанная с интенсивной физической нагрузкой)	4 (12,5%),	27(84,38%	3(7,7%)	1(2,6%)	p<0,001
боль в суставах	8 (25%)	19(56,25%)	4 (10,3)	1(2,6%)	p=0.090
боль в теле или конечностях	4 (12,12%)	25 (75,76%)	3(7,7%)	1(2,6%)	p<0,001
непереносимость холода	4 (12,9%)	17(54,84%);	4(10,3%)	2(5,1%)	p<0,001
непереносимость жары	6(20,00%)	10(33,33%);	4(5,1%)	2(5,1%))	p=0.004
головная боль	15(46,88%)	10(33,33%);	6(15,4%)	5(12,8%)	p<0,001

Диаграмма 4. Результаты опросника COMPASS-31 по общим симптомам

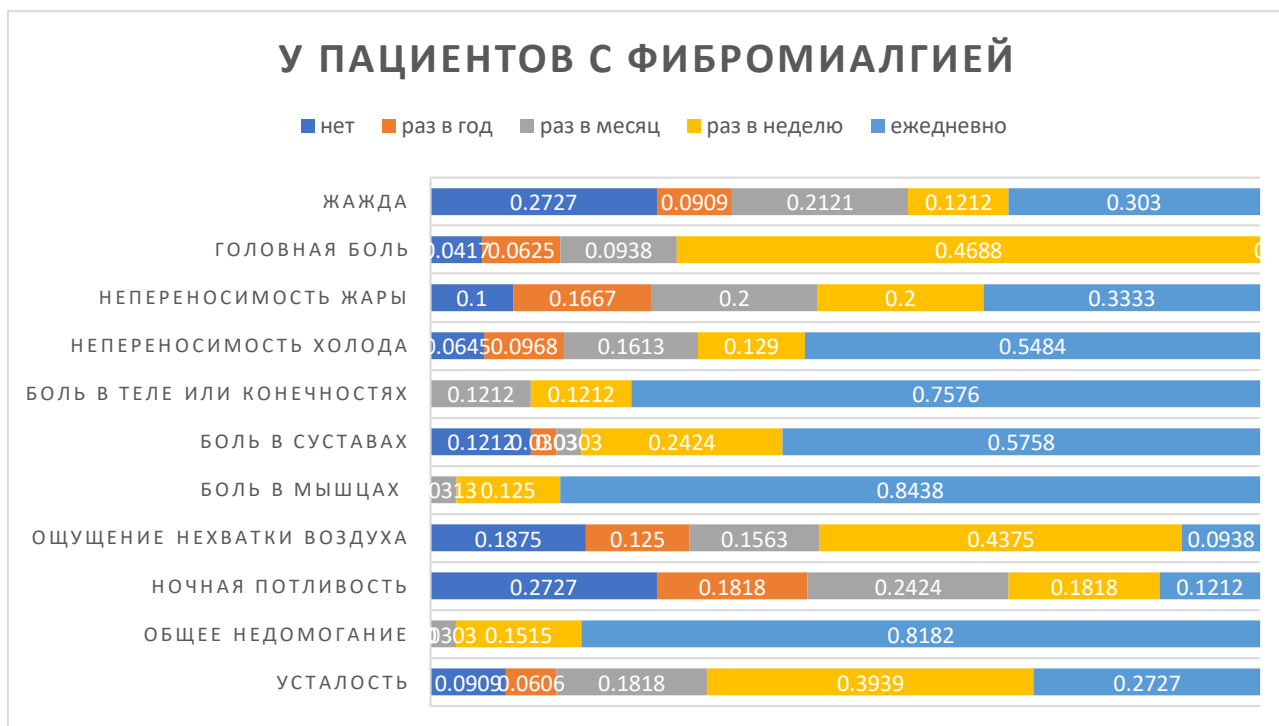
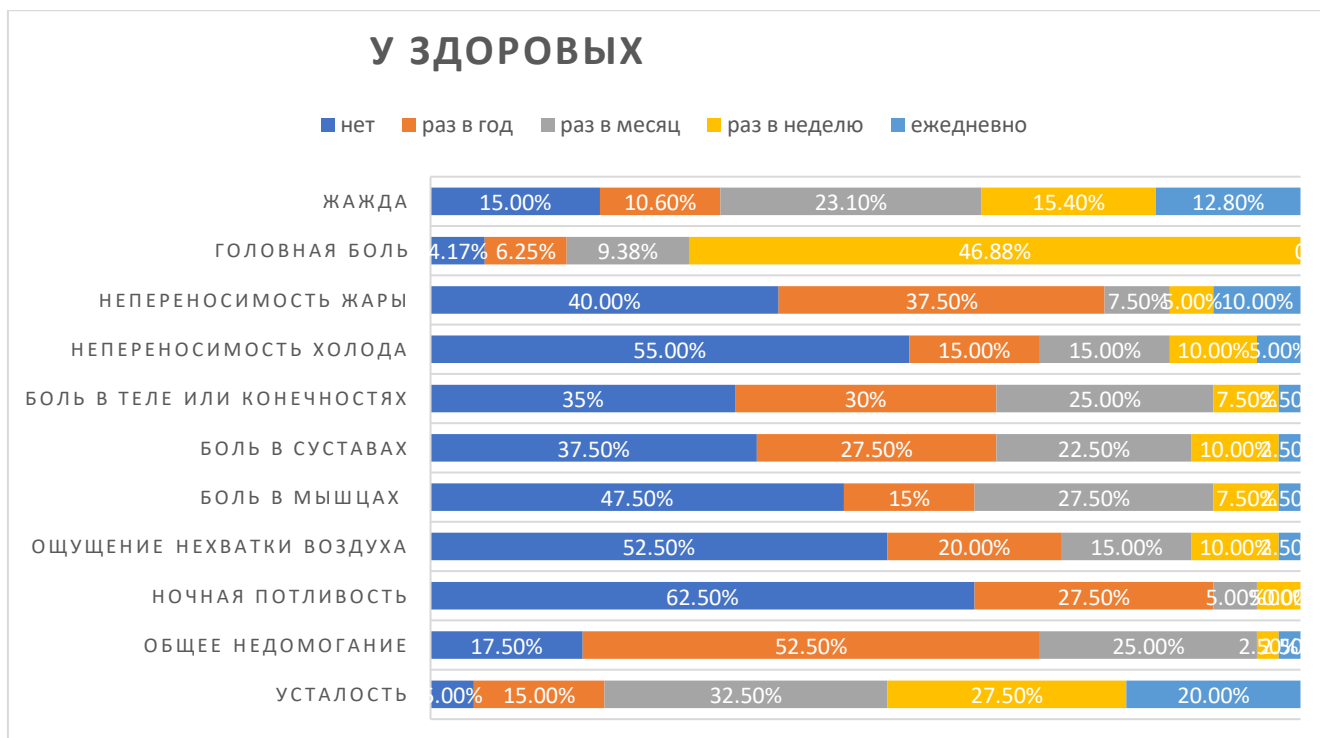


Диаграмма 5. Результаты опросника COMPASS-31 по общим симптомам



У пациентов с фибромиалгией имеется большое количество общих жалоб. Среди наиболее встречающихся из них есть как специфичные жалобы, относящиеся к болевому синдрому:

- боль в мышцах (не связанная с интенсивной физической нагрузкой) 27(84,38%) и 4 (12,5%)
- боль в теле или конечностях 25 (75,76%) и 4 (12,12%)
- боль в суставах 19(56,25%) и 8 (25%)

Так и неспецифичные жалобы на:

- Усталость/снижение работоспособности/общая слабость, более выраженные чем до болезни или возникающие при меньшем уровне нагрузки 27(81,82%) и 5(15,15%)
- Ощущение нехватки воздуха 3 (9,38%) и 14(40,63%)
- Головную боль 10 (33,33%); 15(46,88%)
- Непереносимость холода 17(54,84%); 4 (12,9%)

Жалобы со стороны ЖКТ

Таблица 4. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам со стороны ЖКТ

Показатель	Пациенты с ФМ (n, %)		Здоровый контроль (n,%)		P
ком в горле	7 (22,58%)	6 (18,18%)	0	0	p<0,001
изжога	2 (6,06%)	5 (15,15%)	1(2,6%)	1(2,6%)	p<0,001
диарея	9 (28,13%);	3 (12,50%)	2 (5,1%)	0	p<0,001
запор	7 (6,45%)	4 (16,13%)	1(2,6%)	0	p<0,001
боль в животе	9 (28,13%)	5 15,63%	5(12,8%)	0	p<0,001

урчание	7 (21,21%)	16 (48,48%)	8(20,5%)	2(5,1%)	p<01,001
Тошнота после приема пищи	2 (6,06%)	4(12,12%)	0	1(2,6%)	p=0.021
Потеря аппетита	3 (9,09%)	7 (21,21%)	2(5,1%)	2(5,1%)	p=0.024
Рвота после приема пищи	0	6 20,69%	1(2,6%)	0	p=0.021

Диаграмма 6. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам на ЖКТ

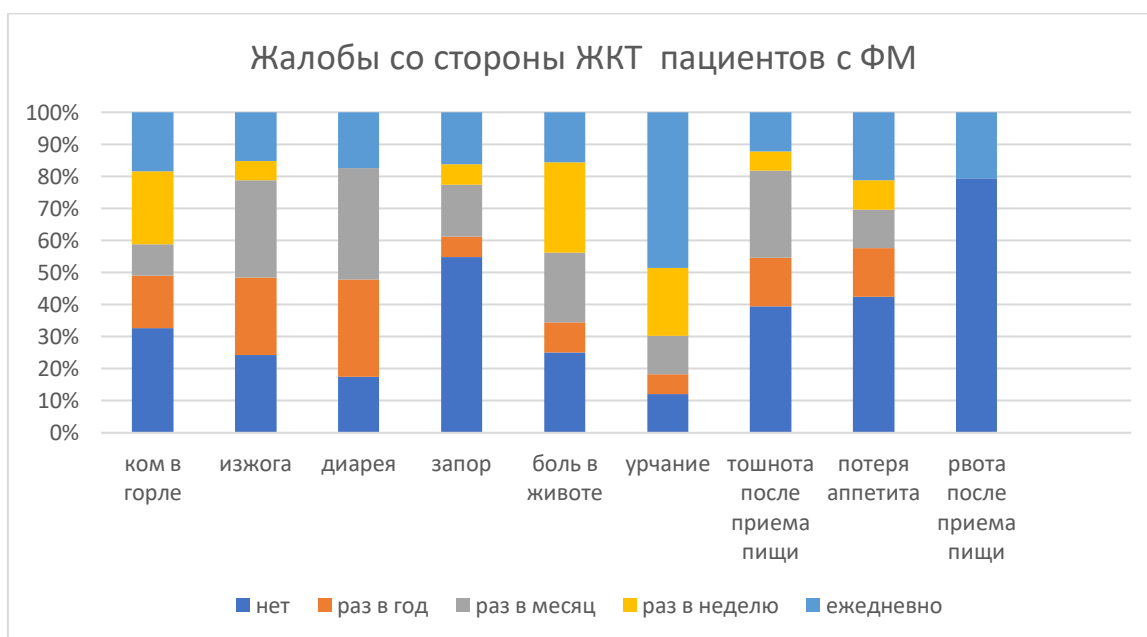
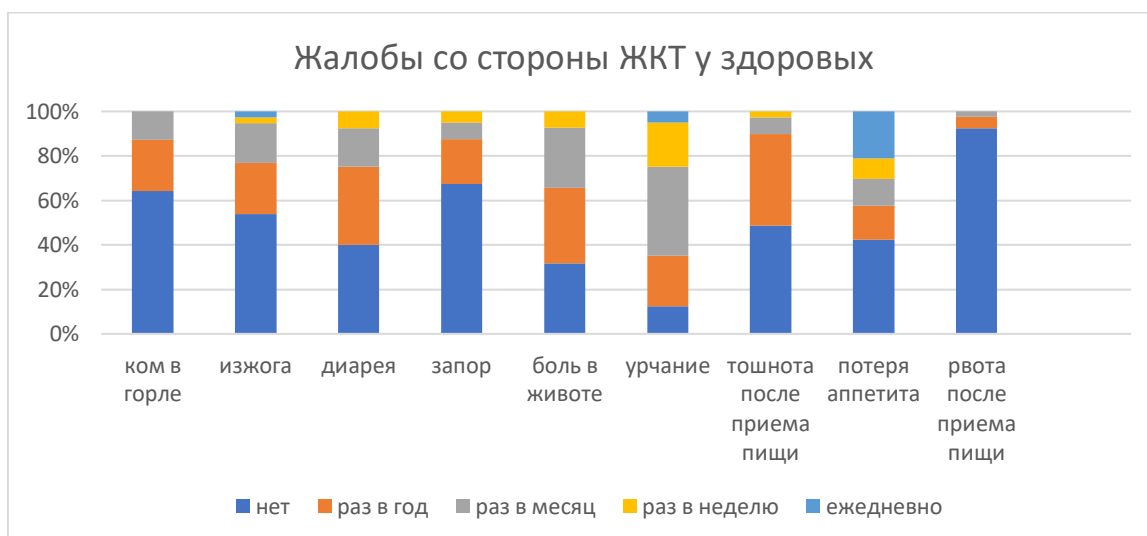


Диаграмма 7. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам на ЖКТ



Жалобы, встречающиеся со стороны ЖКТ, имеют функциональный характер. Наиболее часто встречаются: урчание в животе ежедневно у 16 (48,48%) и раз в неделю у 7 (21,21%); боли в животе ежедневно у 5 (15,63%) и 9 (28,13%); ком в горле ежедневно-у 6 (18,18%) и раз в неделю у 7 (22,58%); диарея ежедневно у 3 (12,50%) и раз в неделю у 9 (28,13%), реже-запор: ежедневно у 4 (16,13%) и раз в неделю у 7 (6,45%).

Жалобы со стороны ССС

Таблица 5. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам со стороны ССС

Показатель	Пациенты с ФМ (n, %)		Здоровый контроль (n,%)		P
Потемнение в глазах при вставании	11(34%)	7(21,21%)	3(7,7%)	2(5,1%)	p<0,001
Обмороки	11 (34%),	9(28,13%);	6(15,4%)	1(2,6%)	p<0,001
учащенное сердцебиение в покое	8 (25%),	6 (18,75%);	5 (5,1%)	2(5,1%)	p=0.002

Диаграмма 8. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам со стороны ССС у больных фибромиалгией

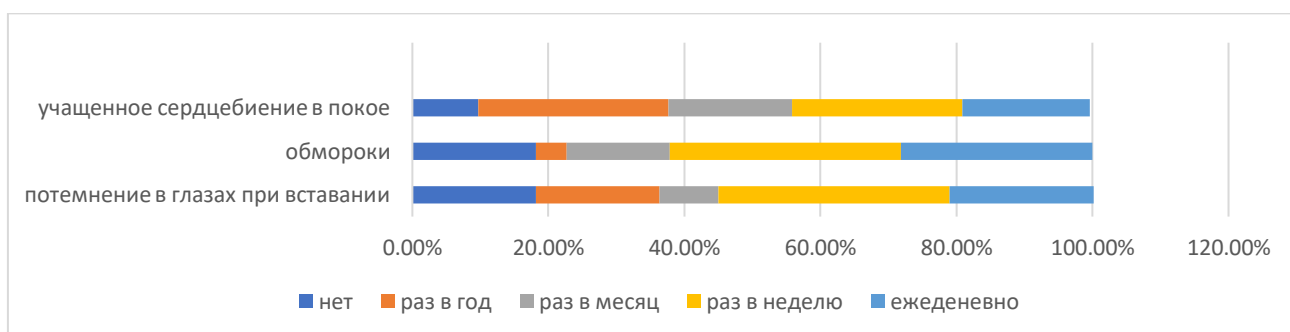
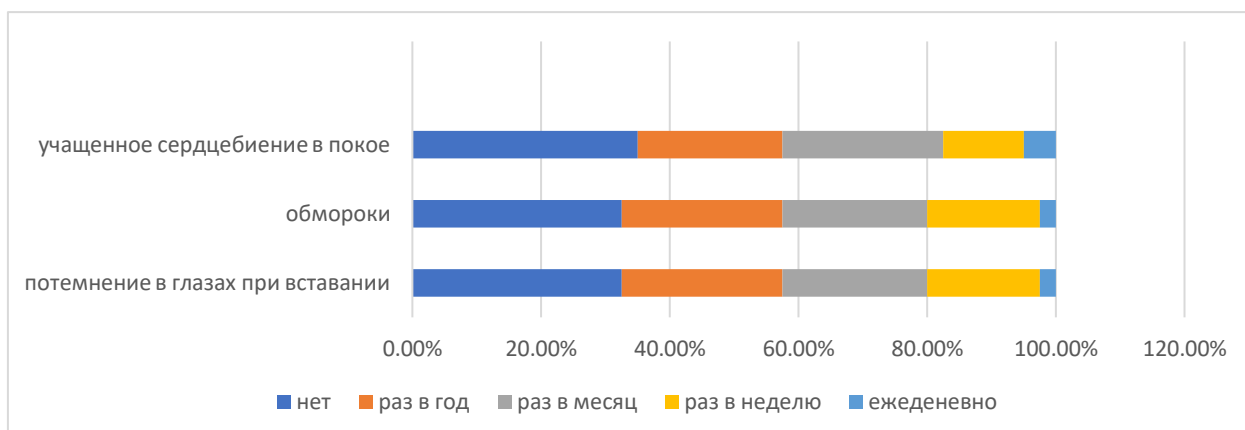


Диаграмма 9. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам со стороны ССС у здоровых



Исходя из данных результатов, можно предположить, что у пациентов с фибромиалгией имеется нарушение ортостатической регуляции, что требует дальнейшего изучения данного спектра жалоб.

Жалобы со стороны МВС

Таблица 6. Результаты опросника COMPASS-31 со стороны МВС.

Показатель	Пациенты с ФМ (n, %)		Здоровый контроль (n, %)		P	
	n	%	n	%		
Внезапные сильные позывы к мочеиспусканию	5	15,63%	4	12,50%	1(2,6%) 1(2,6%)	p=0.007
Мочеиспускание более 8 раз в сутки	6	18,75%	13	40,6%	2(5,1%) 2(5,1%)	p<0,001

Диаграмма 10. Результаты по жалобам со стороны МВС у больных фибромиалгией

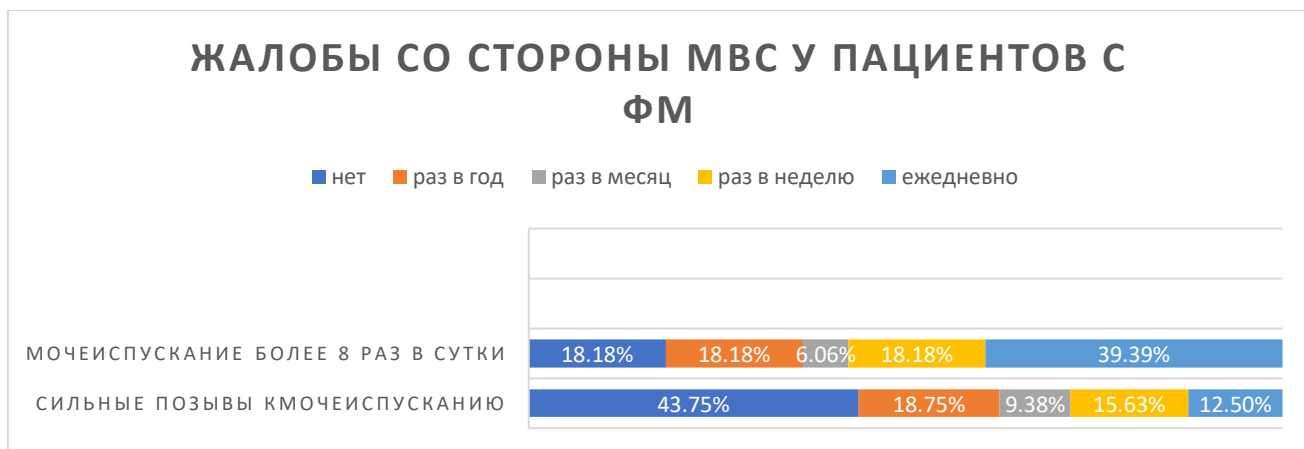
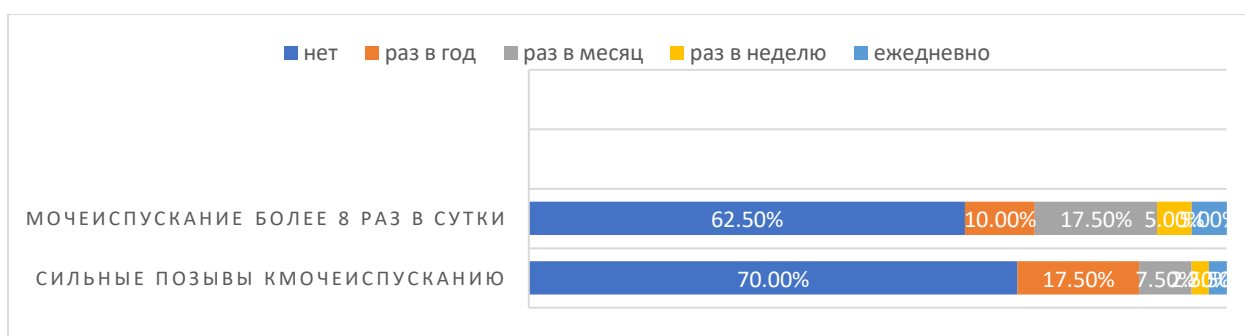


Диаграмма 11. Результаты по жалобам со стороны МВС у здоровых



Таким образом, у пациентов с фибромиалгией в 39,39% довольно часто встречается жалоба на учащенное мочеиспускание, в отличие от здоровой группы, что может быть связано с вегетативной дисфункцией.

Жалобы на поражение кожи и слизистых

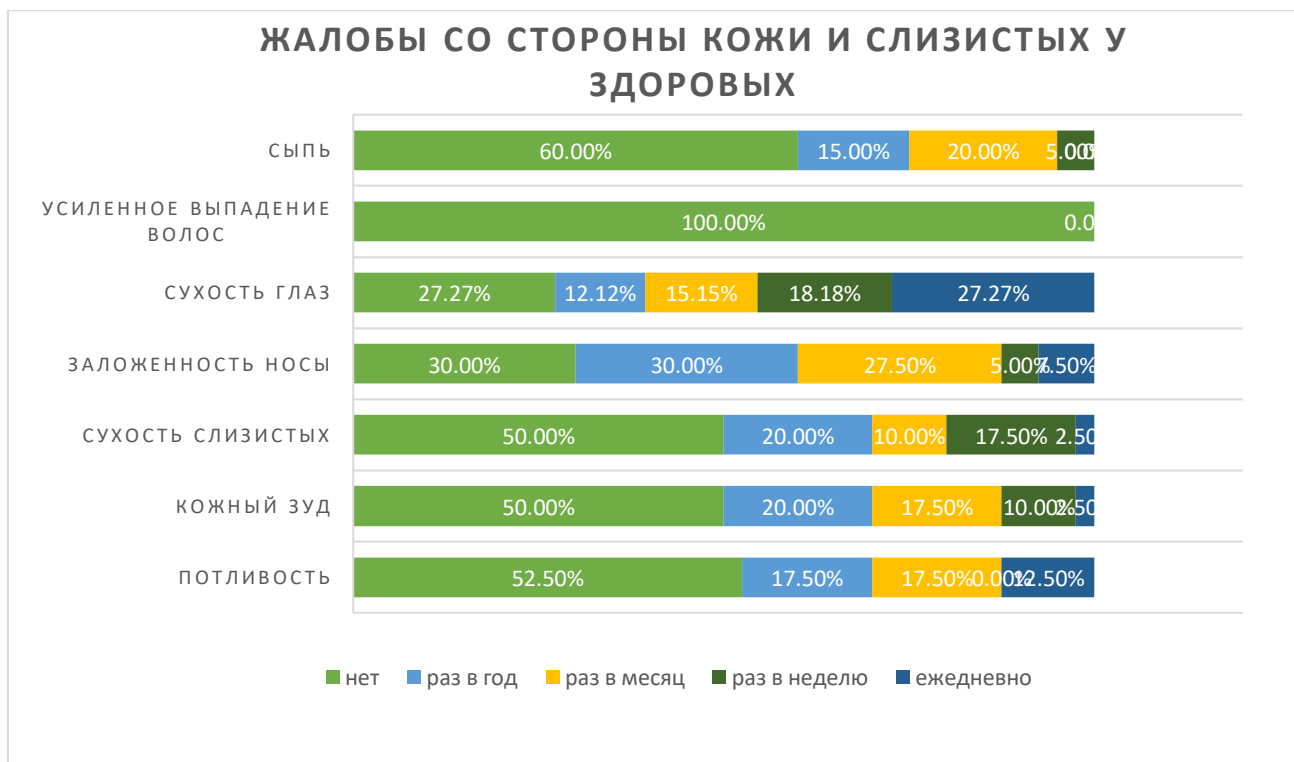
Таблица 7. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам на поражение кожи и слизистых.

Показатель	Пациенты с ФМ (n, %)		Здоровый контроль (n,%)		P
	Раз в неделю	ежедневно	Раз в неделю	Ежедневно	
Потливость	6(18,75%),	3 (9,38%);	0	5(12,8%)	p=0.096
кожный зуд	9(28,13%),	9 (28,13%),	4(10,3%)	1(2,6%)	p<0,001
сухость слизистых ротовой полости и полости носа	9(28,13%),	9 (28,13%),	3(7,7%)	0	p<0,001
заложенность носа без наличия инфекционных причин	2 (6,25%)	16 (50%);	2(5,1)	2(5,1)	p<0,001
усиленное выпадение волос	-	20 (62,5%).	-	2(5,1%)	p<0,001
Сыпь	6(18,75%),	5 (15,63%);	2(5,1%)	0	p<0,001

Диаграмма 12. Жалобы со стороны кожи и слизистых у больных фибромиалгией



Диаграмма 13. Жалобы со стороны кожи и слизистых у здоровых



Наиболее часто встречающимися жалобами со стороны кожи и слизистых были: заложенность носа без наличия инфекционных причин – у 19 раз в неделю (57,58%) и 2 ежедневно (6,06%); сухость слизистых - у 5 (15,15%); сухость глаз у 9 (27,27%) раз в неделю и 6 (18,18%) – ежедневно; потливость у 3 (9,09%) раз в неделю и 10(30,3%) ежедневно; усиленное выпадение волос – у 20 (60,61%) пациентов.

Данные жалобы могут свидетельствовать о нарушении регуляции со стороны вегетативной нервной системы или же о нарушении трофических процессов кожи и слизистых.

Жалобы относительно ЦНС и ПНС

Таблица 8. Результаты опросника COMPASS-31 по жалобам со стороны ЦНС и ПНС

Показатель	Пациенты с ФМ (n, %)		Здоровый контроль (n,%)		P
Нечеткость зрения	9	9	1	2	p<0,001
Снижение мышечной силы	6 (18,75%),	17 (53,13%)	2(5,1%)	1(2,6%)	p<0,001
снижение слуха	3 (9,38%),	4 (12,5%);	-	3(7,7%)	p=0.073
шум/звон в ушах	7(21,88%),	10(31,25%);	3(7,7%)	-	p<0,001
повышенная чувствительность к громким звукам	5(15,63%),	14(43,75%)	1(2,6%)	3(7,7%)	p<0,001
непроизвольные подергивания в мышцах	4 (12,5%),	14(43,75%);	6(15,4%)	2(5,1%)	p=0.002
нарушения сна:	30 (93,75%)		26 (66,7%)		p=0.004

ухудшение памяти	10(31,25%)	13 (40,6 %)	3(7,7%)	7(17,9%)	p<0,001
невозможность сосредоточиться	9 (28,13%),	9 (28,13%);	5(12,8%)	2(5,1%)	p=0.041
ощущение спутанности мыслей	8 (21,88),	10(31,25%);	5(12,8%)	2(5,1%)	p<0,001
Тревожность	6 (18,75	17(33,13%);	6(15,9%)	9(23,1%)	p=0.004
подавленное настроение:	5 (37,5%),	12(21,88%);	1(2,6%)	2(5,3%)	p<0,001
побледнение и/или синюшность пальцев рук, стоп, носа под влиянием холода или эмоций	3 (9,38%),	4 (12,5%);	1(2,6%)	0	p=0.010
похолодание кистей и/или стоп	4 (12,5%),	14(43,75%);	4(10,3%)	7(17,9%)	p=0.014
Утрата/изменение вкуса	3(9,38%)	1(2,6%)	1(2,6%)	1(2,6%)	p=0.253
Ощущение жжения, ползания мурашек, онемения, покалывания	4(10,3%)	21	5(12,8%)	2(5,1)	p<0,001

Диаграмма 14. Жалобы со стороны ЦНС и ВНС у больных фибромиалгией.

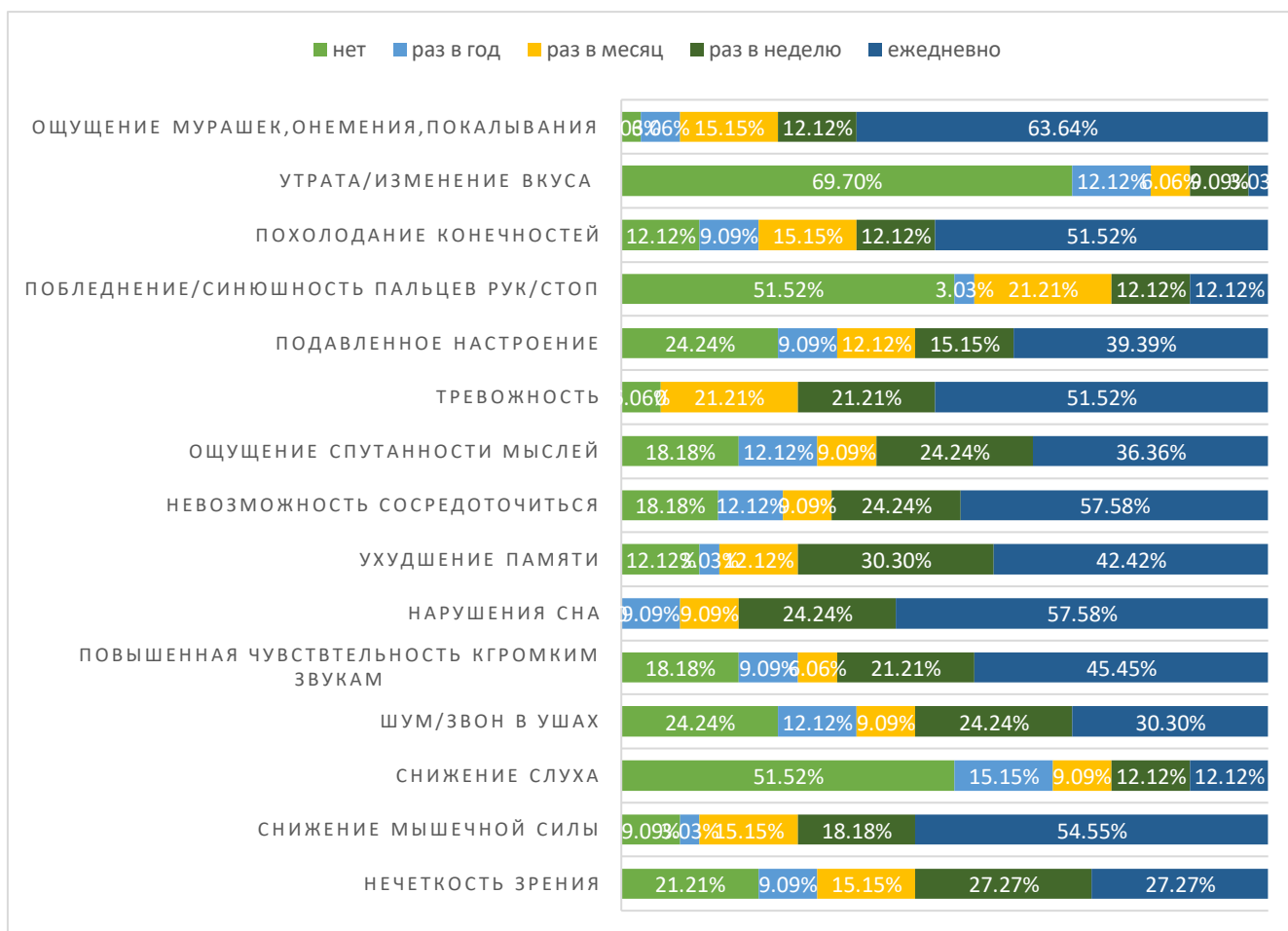
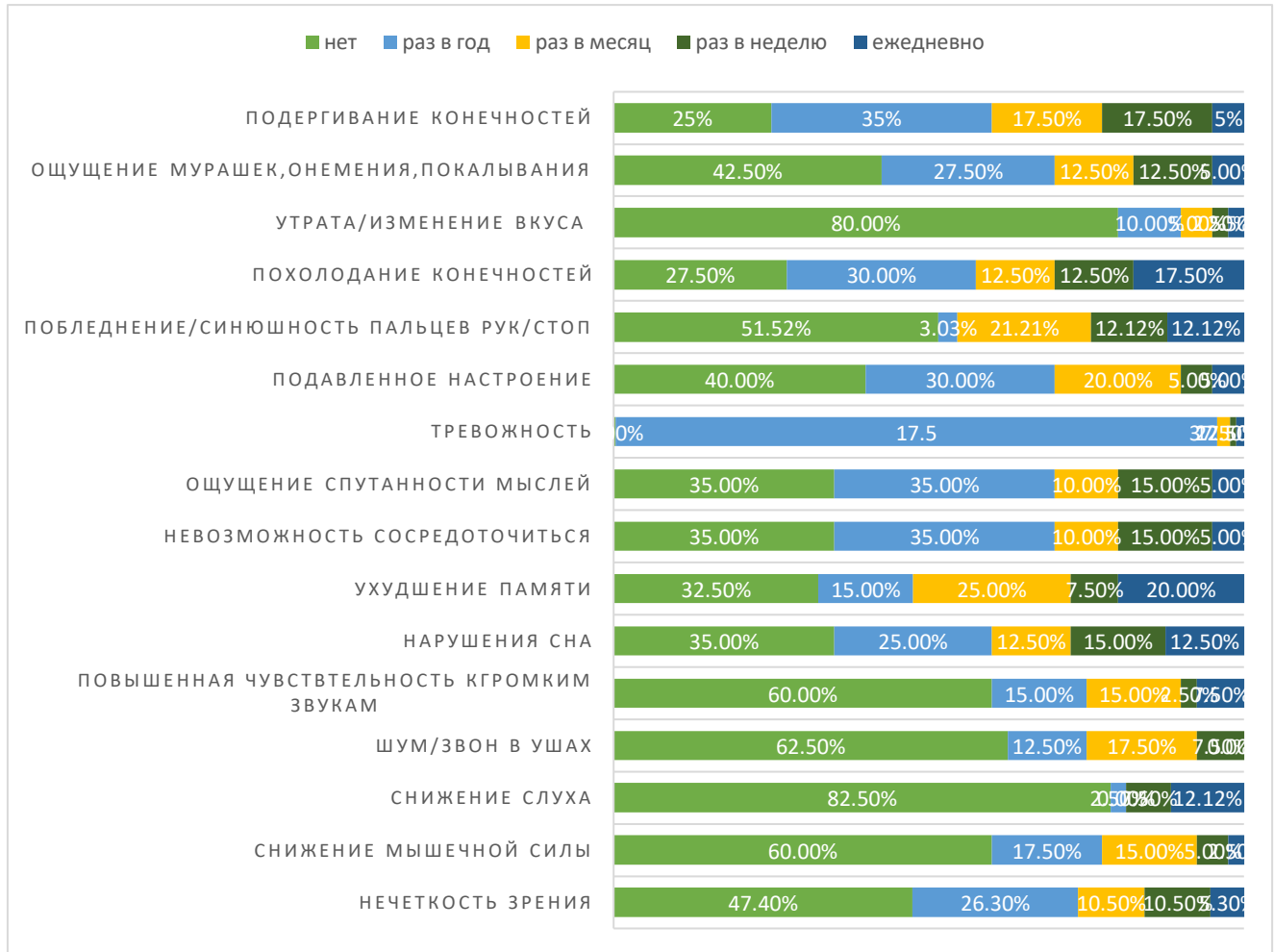


Диаграмма 15. Жалобы со стороны ЦНС и ВНС у здоровых.



- Жалобы аффективно-когнитивной сферы: тревожность у 17 (51,52%) и 7 (21,21%) $p=0.004$ Ухудшение памяти у 14 (42,42 %) и 10(30,3%) ,повышенная чувствительность к громким звукам у 15(45,45%)
- Специфичные жалобы на нарушение слуха: Шум/звон в ушах у 10(30,30%) и 8(21,88%)
- Вегетативные жалобы: Похолодание кистей и/или стоп у 17(51,52%) и 4 (12,5%)
- Нечеткость зрения меняющаяся в течение суток у 9(27,27%) и 9(27,27%)- жалобы, которая может свидетельствовать о наличии отека головного мозга.
- Ощущение жжения, ползания мурашек 21(63,64%) и 4 (12,12%) $p<0,001$

- Снижение мышечной силы у 18 (54,55%)
Непроизвольные подергивания у 14(42,42%) и 8 (24,24%)
Нарушения сна встречались у 30 пациентов с фибромиалгией(93,75%)
и сопровождалось ощущением отсутствия отдыха после ночного сна,
выявляемого в опроснике ACR-2011.

Диаграмма 16. Структура нарушений сна у пациентов с фибромиалгией.



Стоит отметить, что нарушения сна чаще всего проявлялись в виде прерывистого сна (42%).

3.5. Результаты активной ортостатической пробы

Таблица 9. Результаты активной ортостатической пробы у пациентов с фибромиалгией

	ЧСС лежа	Сразу после подъема	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин	6 мин	7 мин	8 мин	9 мин	10 мин	11 мин
1	85	111	99	94	99	100	93	96	94	104	98	99	99
2	65	82	75	75	82	86	84	88	84	85	88	88	75
3	59	89	81	82	78	81	78	80	82	84	87	88	-
4	74	82	85	87	83	78	83	85	84	81	85	85	84

У пациента с ФМ, ЧСС в горизонтальном положении составила 59 уд/мин, тогда как при вертикализации - 89 уд/мин, что также соответствует критериям ПОТС. При оценке других показателей ЧСС, АД, статистически значимых различий не отмечалось.

Таблица 10. Результаты активной ортостатической пробы у контрольной группы.

	ЧСС лежа	Сразу после подъема	1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин	6 мин	7 мин	8 мин	9 мин	10 мин	11 мин
1	61	97	82	85	92	93	92	87	90	91	95	95	98
2	56	85	78	78	78	75	78	78	77	78	78	78	80
3	60	74	68	68	69	70	63	68	69	71	64	71	71
4	78	101	86	84	83	77	83	86	84	87	89	88	88

У здоровых добровольцев значимых различий в показателях АД, ЧСС выявлено не было.

Статистических различий при сравнении показателей между группами также выявлено не было

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибромиалгия -это хроническое болевое состояние, характеризующееся совокупностью симптомов, включая боль, болезненность, утомляемость, беспокойство, дисфункции сна, когнитивные нарушения и расстройства настроения. Данное заболевание является междисциплинарной проблемой и требует дальнейшего изучения с участием терапевтов, неврологов, психиатров. Необходимо более широкое информирование врачей с целью ранней диагностики и персонализированного подхода к лечению. Сердечно-сосудистая дисавтономия имеет значительное влияние на прогноз и качество жизни больного. Ее проявление на уровне макро- и микрососудистой регуляции в патогенезе ФМ остается малоизученным вопросом как для пациентов, так и для медицинских работников.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фибромиалгия является мультисимптомной патологией с большим числом клинических проявлений. Фибромиалгия представляет собой истинный пример, доказывающий необходимость междисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи пациентам.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с фибромиалгией имеют значительное количество вегетативных жалоб аутоиммунного генеза, среди которых, помимо болевого синдрома в мышцах, можно особенно выделить нарушение ортостатической регуляции (головокружение при резком вставании- у 7(21,21%) ежедневно), учащенное сердцебиение в покое –у 6 (18,75%) ежедневно), учащенное мочеиспускание- у 4 (12,5% ежедневно), сухость слизистых оболочек без наличия инфекционных причин, функциональные расстройства ЖКТ в виде рвоты после приема пищи – у 6 (20,69%) ежедневно, запора- у 7(21,21%) ежедневно и диареи- у 9 (28,13%)).
2. Среди объективных данных наиболее информативным признаком фибромиалгии является болезненность в точках прикрепления сухожилий, проявляющаяся в виде развития тендинита, пальпируемого как утолщенные болезненные валики плотной консистенции. Пациенты в исследуемой группе, в среднем, указывали 12 болевых точек. Наиболее часто указываемая область болезненности- шея, верхний плечевой пояс слева и справа. Реже всего- челюсть, области ягодиц слева и справа.
3. Клинически выраженная депрессия встречалась у 4 пациентов (27,3%), клинически выраженная тревога встречалась у 8 пациентов (72,73%). Выраженность тревоги и депрессии не коррелировала с количеством выявленных болезненных точек. Симптоматика, соответствующая тревожному или депрессивному расстройству отсутствовала у 18,18% пациентов, что исключает связь боли с наличием данных психических нарушений.
4. К наиболее распространенным жалобам со стороны сердечно-сосудистой системы относились головокружение, особенно при переходе из горизонтального положения, чувство сердцебиения, потемнение перед глазами, слабость. Более 80% - с ФМ отмечали

указанные жалобы. В ходе проведения ортостатических проб у пациентов с фибромиалгией были выявлены признаки ПОТС сразу же после подъема. Ортостатических изменений АД выявлено не было.

Личный вклад в работу.

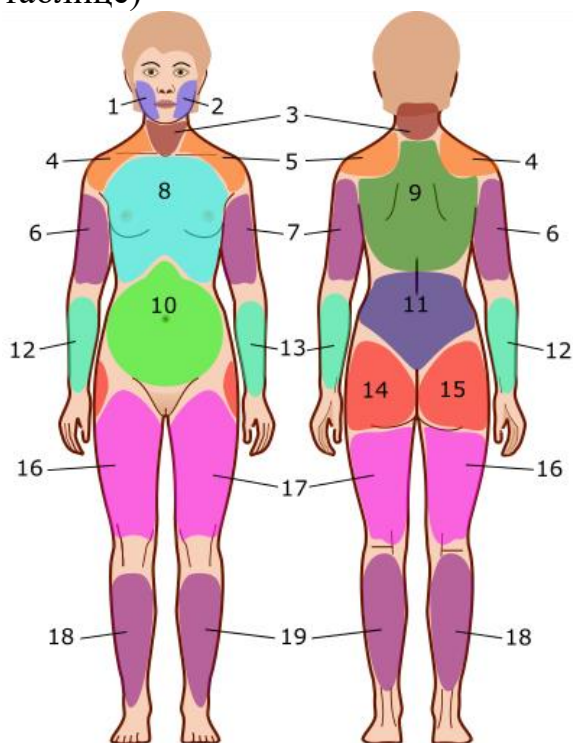
1. В ходе работы было проанализировано 46 литературных источников российских и зарубежных авторов за период с 2005 по 2021 год. Проанализированы данные опросников, самостоятельно проведена статистическая обработка результатов.
2. Результаты проведенного исследования были доложены на заседании студенческого научного общества кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.
3. Данные исследования опубликованы в составе двух сборников тезисов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1.

Опросник для скрининга на наличие фибромиалгии (ACR 2010/2011).

1. Отметьте, если Вы испытывали боль в течение последней недели в зонах, обозначенных ниже (поставьте отметку напротив соответствующей зоны в таблице)



№	Зона	
1.	Нижняя челюсть (правая сторона)	
2.	Нижняя челюсть (левая сторона)	
3.	Шея	
4.	Плечевой пояс (правая сторона)	
5.	Плечевой пояс (левая сторона)	
6.	Правое плечо	
7.	Левое плечо	
8.	Грудная клетка	
9.	Верхняя часть спины	
10.	Живот	
11.	Нижняя часть спины	
12.	Правое предплечье	
13.	Левое предплечье	
14.	Правая ягодица	
15.	Левая ягодица	
16.	Правое бедро	
17.	Левое бедро	
18.	Правая голень	
19.	Левая голень	

2. Для каждого из симптомов, перечисленных ниже, отметьте его выраженность в течение последней недели, используя следующую шкалу:

0 — отсутствие такого симптома

1 — незначительная степень выраженности симптома или симптом беспокоит периодически

2 — средняя степень выраженности симптома и/или симптом беспокоит часто

3 — симптом сильно выражен, присутствует постоянно, обременителен

- усталость	
-------------	--

- когнитивные нарушения (нарушения памяти, концентрации, умственной работоспособности, сложности в принятии решений, планировании, решении поставленных задач)	
- отсутствие ощущения <i>отдыха</i> после ночного сна	

3. Отмечали ли Вы за последние 6 месяцев следующие симптомы:

Симптом	Да	Нет
- головная боль		
- боль или спазмы в нижней части живота		
- депрессия.		

4. В течение какого времени Вас беспокоят приблизительно с одинаковой интенсивностью симптомы, перечисленные в пунктах 2-3 и болевые ощущения, возникающие периодически в разных частях тела?

5. Есть ли у Вас какое-то заболевание, которое могло бы вызывать болевые ощущения, которые Вы испытываете? Если да, уточните

Нет	Да

Приложение 2.

Шкала оценки тревоги и депрессии HADS

Т. Я испытываю напряженность, мне не по себе 3 все время 2 часто 1 время от времени, иногда 0 совсем не испытываю	Д. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 практически все время 2 часто 1 иногда 0 совсем нет
Д. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 определенно это так 1 наверное, это так 2 лишь в очень малой степени это так 3 это совсем не так	Т. Я испытываю внутреннее напряжение и дрожь 0 совсем не испытываю 1 иногда 2 часто 3 очень часто
Т. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться 3 определенно это так, и страх очень сильный 2 да, это так, но страх не очень сильный 1 иногда, но это меня не беспокоит 0 совсем не испытываю	Д. Я не слежу за своей внешностью 3 определенно это так 2 я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 может быть, я стал меньше уделять этому внимание 0 я слежу за собой так же, как и раньше
Д. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 определенно это так 1 наверное, это так 2 лишь в очень малой степени это так 3 совсем не способен	Т. Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться 3 определенно это так 2 наверное, это так 1 лишь в некоторой степени это так 0 совсем не испытываю
Т. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 постоянно 2 большую часть времени 1 время от времени и не так часто 0 только иногда	Д. Я считаю, что мои дела, занятия, увлечения могут принести мне чувство удовлетворения 0 точно так же, как обычно 1 да, но не в той степени, как раньше 2 значительно меньше, чем обычно

	3 совсем так не считаю
Д. Я испытываю бодрость	Т. У меня бывает внезапное чувство паники
3 совсем не испытываю	3 очень часто
2 очень редко	2 довольно часто
1 иногда	1 не так уж часто
0 практически все время	0 совсем не бывает
Т. Я легко могу сесть и расслабиться	Д. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- и телепрограммы
0 определенно это так	0 часто
1 наверное это так	1 иногда
2 лишь изредка это так	2 редко
3 совсем не могу	3 очень редко